

ГУН НИИ онкологии
им. проф. Н.Н. Петрова
Росмедтехнологии,
Санкт-Петербург

ДИАГНОСТИКА И СТАДИРОВАНИЕ ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА

С.Н. Новиков, М.М. Гиршович

*Требования к точности
методов диагностики
в значительной степени
зависят от доминирующей
терапевтической концепции*

После установления морфологического диагноза лимфомы Ходжкина (ЛХ) наиболее важной диагностической задачей является определение степени распространенности опухоли, уточнение прогноза заболевания и, в конечном счете, выбор оптимальной лечебной тактики, обеспечивающей возможность длительного безрецидивного контроля над заболеванием при минимальном количестве осложнений от проводимой терапии. Следует отметить, что требования к точности методов диагностики в значительной степени зависят от доминирующей терапевтической концепции. К примеру, при планировании лучевого лечения чрезвычайно важной задачей является выявление всех очагов поражения лимфатической системы, а также достоверное прогнозирование путей возможного распространения заболевания для «профилактического» облучения анатомических областей с высокой вероятностью субклинического, невидимого с помощью существующих методов диагностики, поражения. Напротив, при принятии решения о выполнении многоциклового полихимиотерапии (ПХТ) достаточно получить информацию о совокупном объеме поражения и оценить индивидуальный прогноз заболевания, в то время как необходимость скрупулезного обнаружения всех опухолевых очагов отходит на второй план. Наконец, в случае проведения комбинированного лечения, которое наиболее часто используется в настоящее время, можно выделить три различные стратегии. Первая предполагает использование ПХТ для контроля над субклиническими и небольшими по размеру клинически манифестирующими очагами ЛХ, в то время как радиотерапия проводится для уничтожения массивных опухолевых изменений. При втором подходе ПХТ применяется в качестве основного метода лечения, направленного на уничтожение всех клинических и субклинических опухолевых очагов. Задача радиотерапии в данном случае заключается в подавлении тех образований, которые остаются активными после завершения ПХТ этапа лечения. При третьем, наиболее распространенном, подходе ПХТ направлена на ликвидацию субклинических очагов ЛХ, радиотерапия - на уничтожение манифестирующих опухолевых изменений. Очевидно, что диагностические задачи при осуществлении различной терапевтической стратегии варьируют от обнаружения массивных опухолевых масс до необходимости точного определения всех очагов ЛХ [7, 14].

Таким образом, можно выделить несколько наиболее важных задач, которые решаются в процессе диагностики и стадирования ЛХ. Это, во-первых, определение степени распространенности заболевания. Во-вторых, оценка активности специфического процесса до начала противоопухолевой терапии, в процессе ее выполнения и после завершения лечения, наконец, установление прогноза заболевания и выявление областей с максимальным риском рецидива ЛХ. Кроме того, результаты стадирования используются для сравнения результатов лечения, полученных различными исследовательскими группами и при анализе эффективности тех или иных лечебных протоколов [14].

Разработка современной классификации для стадирования больных ЛХ, принятой в апреле 1971 г в Анн-Арборе (табл. 1), началась в начале 1950-х годов с работ Jackson и Parker (1944), Craver и соавт. (1951), Peters и соавт. (1950). Огромное значение для ее возникновения сыграли исследования Rosenberg и Kaplan, доказавших предсказуемый характер распространения ЛХ от пораженных областей к прилегающим, анатомически и функционально взаимосвязанным лимфатическим регионам [13]. Накопленный клинический опыт убедительно доказывает чрезвычайно важное прогностическое значение классификации Анн-Арбор. На сегодняшний день известно, что вероятность безрецидивной десятилетней выживаемости наиболее высока у больных ЛХ с I стадией заболевания (90%-95%), несколь-

Таблица 1
Классификация, принятая в Ann-Arbor

Стадия	Распространенность
I	Изолированное поражение одной лимфатической области (I) или экстралимфатического органа или ткани (Ie)
II	Поражение двух и более лимфатических областей по одну сторону диафрагмы (II); локальное поражение экстралимфатического органа и одной или более лимфатических областей по одну сторону диафрагмы (IIe)
III	Поражение лимфатических областей по обе стороны диафрагмы (III), возможно с поражением селезенки (IIIc) и/или с локальным поражением экстралимфатического органа (IIIce, IIIe)
IV	Диффузное или многоочаговое поражение одного или нескольких экстралимфатических органов или тканей с поражением лимфатических узлов или без такового

ко ниже (80%-85%) у пациентов с II стадией ЛХ, существенно ниже (70%) - при III стадии ЛХ и при дальнейшем распространении процесса (IV стадия) не превышает 30-50%. Таким образом, наиболее благоприятное течение заболевания отмечается при поражении лимфоузлов и/или локальном поражении экстралимфатического органа, расположенных по одну сторону диафрагмы (I-II стадии ЛХ). При обнаружении изменений в лимфатической системе по обе стороны диафрагмы, в том числе, при вовлечении в процесс селезенки и/или выявлении локального поражения нелимфатического органа устанавливается III стадия ЛХ и течение заболевания все еще носит предсказуемый характер. Для генерализованной формы заболевания (IV стадия) характерно наличие диффузных изменений или многоочаговое поражение одного или нескольких нелимфатических органов. Кроме того, IV стадия ЛХ определяется при всех вариантах поражения костного мозга. С патогенетической точки зрения принципиальное различие между I-III и IV стадиями ЛХ заключается в том, что в первом случае распространение заболевания происходит по продолжению от одного лимфатического региона к другому, в последнем – возникает гематогенная диссеминация опухоли [13, 20]. Характерной особенностью классификации Ann-Arbor является то, что она возникла в период использования радиотерапии в качестве единственного метода лечения ЛХ, и IV стадия, по сути дела, объединила те случаи ЛХ, когда проведение радикальной лучевой терапии оказывалось нецелесообразным. С 1965 г, со времен Парижской конференции, важной составляющей процесса стадирования ЛХ является выявление симптомов интоксикации (А - нет и Б – есть симптомы интоксикации), которые включают в себя: наличие профузной ночной потливости, длительное (не менее двух недель) повышение температуры тела выше 38° С, потеря веса более 10% от массы тела в течение последних 6 мес. Для более точной оценки прогноза ЛХ при IV стадии заболевания необходимо указать локализацию пораженного нелимфатического органа, для чего используются буквенные обозначения (л – легкое, к – кости, п – печень и т.д.). Неотъемлемой частью классификации Ann-Arbor являются рекомендации в отношении минимального объема стандартных диагностических исследований, проведение которых необходимо для корректного определения степени распространенности процесса и установления стадии ЛХ [5]. При этом выделяются 2 раз-

личные процедуры стадирования: клиническое стадирование, опирающееся на данные неинвазивных инструментальных методов диагностики, и хирургическое, или патоморфологическое, стадирование, обозначающееся префиксом «п», и основывающееся на морфологическом исследовании биологического материала, полученного при лапаротомии, лапороскопии и/или биопсии органов и тканей. Следует отметить, что, несмотря на высокую точность «хирургического» стадирования, его использование в последние годы значительно сократилось и в большинстве случаев свелось к выполнению трепанобиопсии костного мозга [26].

Клинические данные, накопленные в результате многолетнего применения классификации Ann-Arbor, послужили основанием для внесения важных дополнений. Предложено выделить несколько подстадий III стадии ЛХ: при ограниченном распространении заболевания ниже диафрагмы, включающем в себя поражение селезенки и/или лимфатических узлов, расположенных по ходу чревной артерии, в воротах селезенки и печени, целиакальных лимфоузлов устанавливается III1 стадия ЛХ. При более широком распространении процесса, характеризующегося изменениями в парааортальных и паракаваальных лимфоузлах, предложено выделить III2 стадию и, наконец, III3 стадия ЛХ определяется при вовлечении оставшихся групп лимфоузлов – подвздошных, паховых и бедренных. Кроме того, учитывая клинические данные, указывающие на значительное повышение риска рецидива ЛХ у пациентов с наличием массивных опухолевых очагов в средостении и/или периферических лимфоузлах, рекомендовано в обязательном порядке включать указанную информацию в данные первичного стадирования.

Модернизированная классификация лимфомы Ходжкина – Готсвилдовская классификация

По прошествии нескольких десятилетий после разработки классификации Ann-Arbor в диагностике и лечении больных ЛХ произошли существенные изменения. Широкое внедрение новых методов диагностики, таких как рентгеновская компьютерная томография, магнитнорезонансная томография, современных изотопных методов, способствовало значительному повышению точности клинического стадирования, которое

почти полностью вытеснило лапаротомию как стандартную диагностическую процедуру. Произошли существенные изменения в содержании и эффективности методов лечения больных ЛХ. На смену радикальной лучевой терапии пришло комбинированное лечение и многоцикловая ПХТ. Выявлен ряд важных прогностических признаков, созданы прогностические модели, определяющие выбор лечебной тактики, объем необходимых диагностических исследований. Назревшие изменения в системе стадирования больных ЛХ были обсуждены и формализованы в виде рекомендаций на конференции, прошедшей в 1988 году в Готсвилде [17]. В качестве основы, своеобразного скелета, была оставлена классическая классификация, принятая в Анн-Арбор. При этом в нее были внесены некоторые существенные дополнения. Например, при определении III стадии ЛХ рекомендовано выделение двух подгрупп: III1 стадии - при локализации изменений в верхних этажах брюшной полости – селезенке, портальных и целиакальных лимфоузлах, III2 стадии – при поражении дистальных групп лимфоузлов (парааортальных, мезентеральных, подвздошных, паховых, бедренных и т.д.). После конференции в Готсвилде было окончательно «узаконено» использование рентгеновской компьютерной томографии в качестве базового метода для определения степени распространенности ЛХ выше и ниже диафрагмы, уточнены критерии диагностики поражения селезенки и печени, даны рекомендации об отказе от использования функциональных печеночных

тестов для диагностики ее поражения, подчеркнута необходимость указания точного числа пораженных лимфатических областей, которое помещается в качестве суффикса в дополнение к стадии ЛХ. На конференции в Готсвилде было четко сформулировано понятие «массивное поражение» средостения и периферических лимфоузлов. Указано, что массивное поражение может быть установлено в тех случаях, когда максимальный диаметр локализованных в средостении опухолевых масс превышает 1/3 от ширины грудной клетки (до внутренней поверхности ребер) на уровне Th 5-6 или тогда, когда диаметр пораженных периферических лимфоузлов превышает 10 см. Также были выработаны новые рекомендации в отношении минимального объема диагностических исследований, необходимых для адекватного стадирования первичных больных ЛХ (табл. 2). Особое внимание обращено на разработку диагностических критериев для определения полной и частичной ремиссии у пациентов с резидуальными рентгенологическими изменениями в средостении, остающимися после завершения стандартной противоопухолевой терапии. С одной стороны, известно, что значительная часть больных с резидуальными изменениями на рентгенограммах и отсутствием других клинических признаков активного процесса находятся в длительной ремиссии. С другой стороны, вероятность рецидива ЛХ в данной группе пациентов достоверно выше, чем у больных с полным исчезновением рентгенологических признаков заболевания.

Таблица 2
Необходимый объем диагностических исследований, необходимый для объективного стадирования первичных больных лимфомой Ходжкина

Обязательные исследования	Гистологическое исследование и иммунофенотипирование Анамнез, физикальное обследование Клинический анализ крови, СОЭ, ЛДГ, щелочная фосфатаза, уровень альбумина, печеночные ферменты, вирусологическое обследование Рентгенограммы грудной клетки, компьютерная томография грудной клетки, брюшной и тазовой полостей, биопсия костного мозга (по показаниям)
Рекомендованные исследования	УЗИ печени и селезенки, чрескожная биопсия печени, скintiграфия с Ga-67 Определение уровня β2-микроглобулина, интерлейкина-6 и интерлейкина-10
Исследования, находящиеся в стадии изучения	Магнитнорезонансная томография костного мозга, остеосцинтиграфия, иммуносцинтиграфия с антиферрином или CD-30 антителами Экспрессия в гистологических препаратах или крови CD8, CD25, CD30, IL6 и других цитокинов
Исследующиеся инвазивные методы	Лапоротомия, лапороскопия
Исследования, рекомендованные для оценки токсичности противоопухолевой терапии	Сердечно-сосудистая система: ЭКГ, равновесная вентрикулография или эхокардиография Дыхательная система: функциональные легочные тесты Эндокринная система: ФСГ, ЛГ и ТТГ; анализ спермы, консервация спермы Психологические исследования

Примечание: СОЭ – скорость оседания эритроцитов; ЛДГ – лактатдегидрогеназа; УЗИ – ультразвуковое исследование; ЭКГ – электрокардиография; ФСГ – фолликулостимулирующий гормон; ЛГ – лютеинизирующий гормон; ТТГ – тиреотропный гормон.

Стадирование первичных больных лимфомой Ходжкина

При сборе анамнеза необходимо помнить о прогностическом значении пола и возраста больных ЛХ: особое внимание при расспросе больного следует обратить на клинические проявления симптомов интоксикации: лихорадку, потерю веса, наличие проливных ночных потов. Характерны жалобы на кожный зуд, которому сопутствуют следы сильных расчесов на коже, реже встречаются жалобы на боль, усиливающуюся при приеме алкоголя и локализованную в проекции опухолевых масс. К примеру, боли в спине часто свидетельствуют о вовлечении в процесс ретроперитонеальных лимфоузлов, боли в грудной клетке и отдышка указывают на поражение лимфоузлов средостения. Кашель и поверхностное дыхание позволяют заподозрить изменения в лимфоузлах средостения и/или легких. Необходимо отметить, что указанные симптомы нередко служат первыми проявлениями заболевания и недооценка их значения приводит к отсрочке в установлении правильного диагноза. Наличие болевого синдрома встречается не так часто, но при его наличии боль нередко позволяет точно установить локализацию опухолевых очагов.

Особое внимание уделяется обнаружению всех увеличенных лимфоузлов, которые, в большинстве случаев, являются первым и наиболее частым (примерно в 80% случаев) проявлением болезни. Увеличение ниже-шейных и надключичных лимфоузлов определяется в 60-80%, изменения в верхнешейных и/или подмышечных лимфоузлах выявляются в 10-20%, в паховых или бедренных лимфоузлах – в 10-15% случаев. Тщательное пальпаторное обследование позволяет обнаружить опухолевые массы над яремной вырезкой, в шейной, над- и подключичной областях, с помощью глубокой пальпации можно выявить опухолевые массы, локализованные в брюшной полости, определить гепато- (5-8%) и спленомегалию (до 30%). Следует помнить о необходимости внимательного осмотра ротовой полости для диагностики изменений в области Вальдеєрова кольца. При внешнем осмотре следует обратить внимание на усиление венозного рисунка передней грудной стенки, отека верхней половины тела, которые могут указывать на формирования синдрома верхней полой вены при поражении средостения. При вовлечении в опухолевый процесс поверхностно расположенных анатомических структур, мягких тканей может наблюдаться асимметрия, определяющаяся при пальпации или визуально. Перкуссия и аускультация органов грудной клетки проводятся с целью обнаружения неспецифических проявлений заболевания: тахикардии, тахипное, выпота в плевральную полость, крупных легочных инфильтратов.

Стандартное лабораторное обследование включает в себя полный клинический анализ крови с подсчетом форменных элементов (лейкоцитов, лимфоцитов, тромбоцитов, определением концентрации гемоглобина и СОЭ), биохимические исследования с определением активности ЛДГ, щелочной фосфатазы, аспартат аминотрансфера-

зы, аланин аминотрансферазы, глутамил аминотрансферазы, уровня альбумина и кальция сыворотки. Рекомендуется проведение эндокринологического обследования с измерением уровня гормонов щитовидной железы для оценки ее функционального состояния до начала противоопухолевой терапии и динамического наблюдения после завершения лечения.

Грудная клетка

Поражение средостенных лимфоузлов выявляется у 60-80% первичных больных ЛХ. Не вызывает сомнений необходимость тщательного обследования органов грудной клетки при определении степени распространенности ЛХ. Рентгенография грудной клетки в переднезадней и боковой проекциях в обязательном порядке выполняется при первичном обследовании и во время динамического наблюдения за больными. Кроме того, именно планарные рентгенограммы используются для дифференциальной диагностики между «обычным» и массивным поражением средостения, когда диаметр опухолевых масс превышает 1/3 диаметра грудной клетки. Типичной локализацией пораженных лимфоузлов является передневерхнее средостение. Изолированное поражение лимфоузлов корня легкого отмечается достаточно редко. Паренхима легких, как правило, вовлекается в патологический процесс вторично, «по продолжению» при массивных (более 6 см) изменениях в средостенных лимфоузлах или при поражении бифуркационных лимфоузлов и/или лимфоузлов корня легкого. На сегодняшний день не вызывает сомнений, что РКТ грудной клетки должна рассматриваться как обязательный компонент стадирования ЛХ. В многочисленных исследованиях было показано, что проведение РКТ у больных с отсутствием изменений на планарных рентгенограммах позволяет выявить изменения у 7-30% пациентов, в 25-60% случаев данные РКТ оказывают существенное влияние на характер планируемой терапии: в ряде случаев - за счет изменения стадии заболевания, в других наблюдениях – в связи с корректировкой топографии радиационных полей [6, 7, 14]. Основным диагностическим признаком поражения лимфоузлов является увеличение их диаметра более 1 см. При анализе томограмм особое внимание следует обратить на диагностику изменений в паракардиальных, парастернальных лимфоузлах, перикарде, бифуркационных и прикорневых лимфоузлах, так как, с одной стороны, при выполнении планарной рентгенографии имеются значительные сложности для выявления изменений в указанных регионах, с другой, обнаруженные опухолевые очаги часто требуют изменения границ радиационных полей.

Брюшная полость

Согласно результатам патологического стадирования почти у половины больных (46%) с I-II клинической стадией ЛХ обнаруживаются очаги опухолевого процесса, локализованные ниже диафрагмы: изолированное поражение селезенки выявляется в 15%, забрюшинных лимфоузлов - в 20%, селезенки и лимфоузлов - в 11% случаев [2].

Как уже указывалось выше, наличие специфических изменений по обе стороны диафрагмы ассоциируется со значительным ухудшением прогноза заболевания и диктует необходимость в применении более агрессивной лечебной тактики: переходу от лучевой к комбинированной терапии или расширению планируемого объема облучения. Поэтому своевременная и точная диагностика очагов, расположенных ниже диафрагмы, имеет чрезвычайное значение.

Согласно рекомендациям экспертов международного противоракового союза (UICC) РКТ играет главную роль при диагностике изменений, расположенных ниже диафрагмы [11]. Важными достоинствами РКТ являются доступность, простота, неинвазивный характер процедуры, возможность за одно исследование получить информацию о состоянии печени, селезенки и всех основных групп лимфоузлов [6]. Диагностическим РКТ признаком поражения лимфоузлов служит увеличение их размера до 1 см и более. Вместе с тем, обнаружение множественного скопления небольших (до 1 см) лимфоузлов в местах наиболее вероятного опухолевого процесса, например, в воротах селезенки, позволяет высказать подозрение о вовлечении указанной области в патологический процесс. Альтернативным методом выявления изменений в забрюшинных лимфоузлах является прямая рентгеновская лимфография (ПРЛГ), которая позволяет выявлять опухолевые очаги в лимфоузлах «нормального» (до 1 см) размера [14, 19]. В этом случае ведущими признаками поражения являются: нарушение внутренней архитектуры лимфоузла и наличие дефектов накопления рентгеноконтрастного препарата. Иллюстрацией дополнительных возможностей, предоставляемых ПРЛГ, служит исследование Mauch и соавт. (1990), в котором на основании анализа данных обследования 571 больного ЛХ было показано, что у каждого седьмого пациента с «нормальными результатами РКТ» после проведения ПРЛГ определялись патологические изменения в забрюшинных лимфоузлах. Точность отрицательных результатов ПРЛГ, по данным авторов, составила 99%. Следует помнить, что после введения рентгеноконтрастного препарата в лимфатические сосуды стопы можно визуализировать и оценить архитектуру бедренных, паховых, наружных и общих подвздошных и парааортальных лимфоколлекторов. Вместе с тем, большая группа лимфоузлов, которые часто поражаются ЛХ (лимфоузлы ворот селезенки и печени, целиакальные лимфоузлы), не визуализируются при ПРЛГ. Одним из недостатков РКТ является невысокая специфичность метода. Имеются указания на то, что при умеренном увеличении (от 1 до 3 см) забрюшинных лимфоузлов у больных ЛХ вероятность специфического поражения составляет всего 50%. Более того, даже значительное (более 3 см) увеличение лимфоузлов почти в четверти случаев вызвано их доброкачественной гиперплазией. Введение внутривенных рентгеноконтрастных соединений не позволяет решить проблему. Высказывались предположения о целесообразности использования ПРЛГ для уменьшения количества ложноположительных заключе-

ний. Однако они не нашли подтверждения: частота ложноположительных заключений при проведении ПРЛГ достигает 60-80% [16]. Таким образом, согласно рекомендациям экспертов UICC и требованиям Готсфилдской конференции основным методом диагностики поражения лимфоузлов, расположенных ниже диафрагмы, является РКТ. Вместе с тем, следует помнить, что РКТ и ПРЛГ представляют собой не конкурирующие, а взаимодополняющие методы при стадировании ЛХ и наблюдении за эффективностью проводимого лечения [10].

Согласно результатам патологического стадирования частота поражения селезенки у первичных больных лимфомой Ходжкина составляет 31-39% [22]. Анализ данных диагностической лапаротомии указывает на то, что размер печени и селезенки не может использоваться в качестве критерия их поражения за исключением случаев выраженной сплено- и гепатомегалии. Доказано, что в неувеличенной селезенке опухолевые изменения наблюдаются почти в 33% случаев, при этом частота специфического поражения селезенки при умеренной спленомегалии не превышает 30-40%. В связи с этим очаговые изменения остаются единственным признаком специфического поражения печени и селезенки. К сожалению, даже при использовании современных спиральных томографов, обеспечивающих условия для визуализации опухолевых очагов диаметром до 1 см, чувствительность РКТ при диагностике поражения печени и селезенки составляет всего 11-38%, а общая точность не превышает 60% [2, 25]. Внедрение в клиническую практику йод-содержащих контрастных веществ и методов МРТ существенно не изменило существующего положения дел. Как и прежде основной проблемой остаются трудности - проблема выявления опухолевых узлов небольшого размера, т.к. при локализации их в селезенке диаметр образований во многих случаях не превышает 1-3 мм. Несколько выше оцениваются возможности УЗИ (чувствительность достигает 63%), что объясняется большей информативностью УЗИ при выявлении небольших инфильтратов и/или неоднородности структуры селезенки и печени. Однако точность УЗИ также трудно признать удовлетворительной. Накопленный опыт показывает, что при обнаружении очаговых изменений в селезенке и печени полученная информация вносит существенный вклад в процесс стадирования и выбора тактики лечения. Вместе с тем, отсутствие очаговых изменений не позволяет исключить возможности существования опухолевого поражения печени и селезенки.

Кости и костный мозг

Диагностика метастатического поражения скелета имеет принципиальное значение, так как является одним из основных проявлений диссеминации опухолевого процесса и рассматривается в качестве крайне неблагоприятного прогностического признака, в том числе, и у больных с ШБ-IVAB стадиями заболевания [9]. Долгое время изменения в костях и костном мозге рассматривались как самостоятельные очаги поражения. Для обнару-

жения опухолевого процесса в костях рекомендуется проведение рентгенографии как метода, обладающего наибольшей специфичностью, и остеосцинтиграфии, существенно превосходящей рентгеновское исследование по чувствительности. Трепанобиопсия подвздошных костей до настоящего времени рассматривается в качестве «золотого стандарта» диагностики поражения костного мозга.

Вместе с тем, анализ литературных данных показывает, что развитие метастатических изменений в скелете, как правило, начинается в медуллярной полости, занятой гемопоэтическим костным мозгом. Богатое кровоснабжение, возможность ретроградного распространения опухолевых клеток через вертебро-венозное сплетение Батсона, высокая проницаемость костномозговых синусов создают благоприятные условия для его метастатической микроинвазии. При последующем росте опухоли внутри костномозговой полости происходит постепенное вовлечение в метастатический процесс непосредственно костной ткани с формированием вторичных, по отношению к поражению костного мозга, остеолитических и остеобластических очагов поражения [21].

Согласно данным трепанобиопсии частота поражения костного мозга ЛХ составляет, в среднем, 4,4-10,4% [18]. К сожалению, трепанобиопсия эффективна только при наличии диффузных изменений или локализации опухолевого процесса непосредственно в подвздошных костях. Преимущество инструментальных методов визуализации костного мозга заключается в том, что они позволяют выявлять очаги ЛХ вне зависимости от их локализации. Выполненный нами сравнительный анализ информативности различных методов диагностики поражения скелета у 556 больных ЛХ позволил сделать вывод о наибольшей точности методов визуализации КМ, которые должны рассматриваться в качестве стандарта диагностики опухолевого поражения скелета, потому что чувствительность сцинтиграфии костного мозга (91,4%) и общая точность (92,9%) существенно превосходят возможности трепанобиопсии подвздошных костей (чувствительность - 36%, общая точность - 70,7%) и остеосцинтиграфии (чувствительность 49,1%, общая точность - 80,6%).

Магнитнорезонансная томография

Магнитнорезонансная томография (МРТ) включена в число дополнительных методов диагностики и стадирования ЛХ [11]. Активно изучаются возможности МРТ для определения лечебной тактики, оценки эффективности проведенной терапии. Диагностическим критерием поражения лимфоузлов, как и в случае РКТ, служит увеличение их диаметра более 1 см [7]. При поражении внутренних органов наиболее важным диагностическим признаком является изменение интенсивности сигнала, получаемого из пораженной области. Особенность МРТ заключается в том, что получаемые изображения формируются не за счет различий в плотности тканей, как это происходит при РКТ, а в соответствии с различиями в протонной плотности и в содержании свободной жидкости. Сравни-

тельный анализ результатов МРТ и РКТ указывает на сопоставимые диагностические возможности обоих методов. Однако более высокая доступность и экономичность РКТ, возможность использования данных РКТ в дозиметрии и планировании лучевого лечения способствовали ее признанию в качестве базового метода диагностики и стадирования ЛХ [7, 14].

Вместе с тем, существует ряд клинических ситуаций, при которых только МРТ позволяет решить важные диагностические задачи. МРТ, несомненно, является методом выбора при выявлении специфических изменений в головном мозге и мягких тканях. Высокая контрастность МРТ-изображений создает предпосылки для ее использования с целью обнаружения изменений в лимфоузлах заднего средостения, бифуркационных лимфоузлах. В брюшной и тазовой полости МРТ позволяет дифференцировать лимфоузлы от прилежащих сосудистых стволов, дополняя возможности РКТ. Появление программ, обеспечивающих условия для проведения МРТ всего тела, создает благоприятные предпосылки для МРТ диагностики поражения костного мозга. Существенное значение придается изучению информативности МРТ при дифференциальной диагностике резидуальных опухолевых масс, которые выявляются после завершения стандартного противоопухолевого лечения у 40-60% больных с поражением средостения.

УЗИ

Ультразвуковое исследование привлекает своей доступностью, низкой стоимостью, неинвазивностью. Пораженные лимфоузлы визуализируются в качестве гипоехогенных образований диаметром более 1 см. Особенно хорошо доступны обследованию поверхностно расположенные лимфоузлы: шейно-надключичные, подмышечные, паховые, бедренные. При УЗИ брюшной полости хорошо видны лимфатические коллекторы, расположенные в воротах печени и селезенки. Вместе с тем, газосодержащие полости и костная ткань экранируют ультразвуковые сигналы, в связи с чем чувствительность метода при диагностике изменений в парааортальных и паховых лимфоузлах колеблется в районе 50%. Точность УЗИ при выявлении поражения печени и селезенки не уступает возможностям РКТ, но при этом не превышает 52-60%. На сегодняшний день УЗИ рассматривается в качестве вспомогательного метода, который используется для динамического наблюдения за больными ЛХ [1].

Изотопная диагностика

Принципиальная особенность методов изотопной диагностики заключается в том, что они сочетают функциональную и анатомическую информацию о состоянии отдельных органов и систем. У больных ЛХ наиболее интенсивно используются методы так называемой «позитивной» диагностики, которые позволяют визуализировать активные очаги опухолевого процесса. Сцинтиграфия с цитратом Ga-67 представляет собой классический метод «позитивной» диагностики ЛХ, включенный в кли-

ническую практику с 1969 г. Механизмом повышенного накопления Ga-67 в опухоли является высокое сродство к рецепторам трансферрина, плотность которых достоверно выше в пролиферирующих тканях, и трансферрин-независимое поглощение препарата в лизосомах и эндоплазматическом ретикулуме. Определяется достоверная взаимосвязь между интенсивностью накопления Ga-67 и массой жизнеспособной опухолевой ткани, что послужило основанием для применения сцинтиграфии с Ga-67 в целях мониторинга эффективности проводимой противоопухолевой терапии, для оценки полноты достигнутой ремиссии у пациентов с резидуальными массами, выявляемыми на РКТ. Принимая во внимание то, что поражение средостения наблюдается у 60-70% первичных больных ЛХ, а у 60% из них после завершения лечения выявляются резидуальные (остаточные) массы, становится очевидным значение результатов функциональных методов диагностики, которые позволяют оценить полноту достигнутой ремиссии и определиться с дальнейшей тактикой лечения у трети пациентов с ЛХ. Kostakoglu и соавт. (1992) с помощью морфологической верификации резидуальных изменений в средостении, обнаруженных при РКТ, доказал, что исследование с цитратом Ga-67 может позволить провести дифференциальную диагностику между фиброзными очагами и активным опухолевым процессом [15]. При этом чувствительность метода составила 96%, а общая точность - 93%. Анализ литературных данных указывает на высокую информативность сцинтиграфии с Ga-67, которая по точности в 2-2,5 раза превосходит РКТ, при динамическом контроле за эффективностью противоопухолевой терапии [3]. При стадировании первичных больных ЛХ сцинтиграфии с цитратом Ga-67 отводится более скромная роль. Чувствительность метода составляет 80-84%, а при диагностике очагов, расположенных ниже диафрагмы, не превышает 60%. Результаты, полученные при сцинтиграфии с Ga-67, оказывают влияние на характер планируемого лечения менее чем в 10% случаев [8]. Таким образом, основным показанием для проведения сцинтиграфии с цитратом Ga-67 является дифференциальная диагностика резидуальных рентгенологических изменений в средостении и оценка эффективности выполняемой терапии.

В последние годы отмечается стремительный рост интереса к другому методу «позитивной» визуализации ЛХ – позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ) с меченой 18-F-флуоро-2-дезоксид-глюкозой (ФДГ). Многочисленные исследования указывают на целесообразность использования ПЭТ для определения степени распространенности ЛХ, оценке эффективности проводимого лечения, подтверждают прогностическое значение данных ПЭТ [12]. В наиболее крупном проспективном

многоцентровом исследовании, выполненном в Германии, доказана более высокая точность ПЭТ по сравнению с РКТ [4]. При определении изменений в лимфоузлах, расположенных выше диафрагмы, ПЭТ оказалась более информативной, чем РКТ. В связи с высокой частотой ложноположительных заключений ПЭТ общая точность обоих методов при диагностике поражения в субдиафрагмальных лимфоузлах является равной. Авторы продемонстрировали достоверные преимущества ПЭТ при выявлении экстранодальных очагов ЛХ. Информативность ПЭТ при обнаружении изменений в селезенке и печени остается недостаточно изученной. Нуждаются в дальнейшем исследовании возможности ПЭТ в определении поражения скелета. Отдельные наблюдения указывают на более высокую точность ПЭТ при сравнении с РКТ. С другой стороны, имеются указания на то, что у больных с остеобластическими изменениями в костях информативность остеосцинтиграфии выше, чем ПЭТ. Анализ литературных данных показывает, что с помощью ПЭТ можно выявить существенно больше очагов поражения, чем при использовании РКТ, полученная при ПЭТ информация имеет важное прогностическое значение и позволяет модифицировать лечебную тактику у 8-25% больных ЛХ [12]. Появились сообщения о высокой точности ПЭТ при оценке эффективности проводимой противоопухолевой терапии, указывается на преимущества ПЭТ в сравнении со сцинтиграфией с цитратом 67-Ga при оценке резидуальных рентгенологических изменений в средостении [24]. Важными недостатками, препятствующими широкому клиническому внедрению ПЭТ, являются высокая стоимость и ограниченная доступность. Вместе с тем, учитывая то, что ПЭТ позволяет за одно исследование получить информацию, сопоставимую по точности с данными всех исследований, выполняемых при «обычном» стадировании ЛХ, расчет материальных затрат указывает на большую экономичность ПЭТ в сравнении со стоимостью диагностики, используемой в настоящее время [23].

Не прекращается поиск туморотропных препаратов для однофотонной эмиссионной томографии. Показано, что применение (Tl-201, тетрофосмин-Tc99m, MIBI-Tc99m), меченных Tc, может значительно расширить объем получаемой диагностической информации. Обнаружено, что результаты сцинтиграфии с тетрофосмином и MIBI имеют достоверное прогностическое значение у больных ЛХ. Имеются сообщения о целесообразности проведения сцинтиграфии с MIBI -Tc99m-и тетрофосмином-Tc99m для определения чувствительности ЛХ к ряду химиотерапевтических препаратов. Возможности сцинтиграфии с 111In-октреотидом, мечеными антителами к CD 20, CD30 и ряду других антигенов находятся в стадии изучения.

Литература

1. Семенов И.И. Клинико-рентгенологические и эхографические проявления неходжкинских лимфом и их динамика под влиянием лечения / Автореферат дисс. д.м.н. – Санкт-Петербург, 1992.
2. Baker LL., Parker BR., Donaldson SS., Castellino RA. Staging of Hodgkin's disease in children: comparison of CT an lymphangiography with laparotomy // A. J. R. – 1990. – Vol. 154. – P.1251-1255.

3. Brenot-Rosi I, Bouabdallah R, Di Stefano D. et al. Hodgkin's disease: prognostic role of gallium scintigraphy after chemotherapy // Eur. J. Nucl. Med. – 2001. – Vol. 28(10). – P. 1482-1488.
4. Buchmann I, Reinhardt M, Elsner K. et al. 2-(fluorine-18)Fluoro-2-deoxy-d-glucose positron emission tomography in the detection and staging of malignant lymphoma // Cancer. – 2001. – Vol.91. – P.889-899.
5. Carbone P.P., Kaplan H.S., Musshoff K. et al. Report of the committee on Hodgkin's disease staging // Cancer Res. – 1971. – Vol.26. – P.1860-1861.
6. Castellino R.A. Diagnostic radiology / «The lymphomas» ed. by Cancellous G.P., Lister T.A., Sklar J.L./ Saunders Company. Philadelphia, 1998. – P.187-206.
7. Castellino R.A., Podoloff D.A. Diagnostic radiology and nuclear medicine / Hodgkin's disease. ed. by Mauch P.M., Armitage J.O., Diehl V., Hoppe R.T., Weiss L.M. – Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia. – 1999. – P.241-262.
8. Even-Sapir E., Israel O. Gallium-67 scintigraphy: a cornerstone in functional imaging of lymphoma // Eur. J. Nucl. – Med. – 2003. – Vol.30 (Suppl. 1). – P.65-81.
9. Gospodarowicz M.K., Specht L. Sutcliffe. Hodgkin's disease / Prognostic factors in cancer. Eds. P. Hermanek, Gospodarowicz M.K., Henson D.E., Hutter R.V.P., Sobin L.H. – UICC, International Union Against Cancer, Springer. – 1995. – P. 263-270.
10. Guesmani A. Is it wise to eliminate lymphography from the staging of Hodgkin's disease? // Leuk.Lymphoma. – 2001. – Vol.42 (4). – P.655-660.
11. Hayat M. Lymphomas / Flow charts for diagnosis and staging of cancer in developed and developing countries. Eds. Badellino F., Gipponi. – «UICC, International Union Against Cancer.» UICC Geneva. – 1998. – P. 218-225.
12. Hoskin P.J. FDG PET in the management of lymphoma: a clinical perspective // Eur. J. Nucl. Med. – 2002. – Vol. 29. – P. 449-451.
13. Kaplan H.S. Hodgkin's disease / 2-nd edition. Cambridge: Harvard Univ. Press. – 1980.
14. Mendenhall N.P. Diagnostic procedures and guidelines for the evaluation and follow-up of Hodgkin's disease // Semin. Radiat. Oncol. – 1996. – Vol.6. – P.131-145.
15. Kostakoglu L., Yeh S.D.J., Portlock C. et al. Validation of gallium-67-citrate single-photon emission computed tomography in biopsy confirmed residual Hodgkin's disease in the mediastinum // J. Nucl. Med. – 1992. – Vol.34. – P.345-350.
16. Libson E., Polliack A., Bloom R.A. Value of lymphangiography in the staging of Hodgkin's disease // Radiology. – 1994. – Vol. 193. – P. 757-759.
17. Lister T.A., Crowther D., Sutcliffe S.B. et al. Report of committee converted to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: the Gotswold meeting // J. Clin. Oncol. – 1989. – Vol. 7. – P.1630-1636.
18. McKenna R.W. The bone marrow manifestations of Hodgkin's disease, the Non-Hodgkin's lymphomas, and lymphoma-like disorders / Neoplastic hematopathology. Eds. D.M. Knowles, Baltimore: Williams & Wilkins. – 1992. – P. 1135-1180.
19. North L.B., Wallace S., Lindell M.M. et al. Lymphography for staging lymphomas: is it still a useful procedure? // Am. J. Roentgenol. – 1993. – Vol.161. – P.867-869.
20. Prosnitz L.R. Consolidation radiotherapy in the treatment of advanced Hodgkin's disease: is it dead? // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 2003. – Vol.56. – P.605-608.
21. Reske S.N. Recent advances in bone marrow scanning // Eur. J. Nucl. Med. – 1991. – Vol.18. – P.203-221.
22. Sandusky, Jones R.C., Horsley J.S. et al. Staging laparotomy in Hodgkin's disease // Ann. Surg. – 1978. – Vol.187 (5). – P.485-489.
23. Schiepers C., Filmont J.E., Czernin J. PET for staging of Hodgkin's lymphoma // Eur. J. Nucl. Med. – 2003. – Vol. 30 (Suppl. 1). – P.82-88.
24. Spaepen K., Stroobants S., Verhoel G., Morthelmans L. Positron emission tomography with [18F]FDG for therapy monitoring in lymphoma patients // Eur. J. Nucl. Med. – 2003. – Vol. 30 (Suppl. 1). – P. 97-105.
25. Stomper P.C., Cholewinski S.P., Park J. et al. Abdominal staging of thoracic Hodgkin's disease: CT-Lympangiography-Ga-67 scanning correlation // Radiology. – 1993. – Vol. 187. – P.381-386.
26. Vinicombe S., Reznik R.H. Computerized tomography in the staging of Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma // Eur. J. Nucl. Med. – 2003. – Vol.30 (Suppl. 1). – P.42-55.

Поступила в редакцию 30.05.2007 г.